

Submitted: 04.08.2015

Accepted: 06.09.2015

Ultrasound imaging as the basis of a clinical diagnosis of systemic bartonellosis in a patient after bone marrow transplantation. A case report

Obrazowanie ultrasonograficzne podstawą klinicznego rozpoznania narządowej bartonellozy u pacjentki po transplantacji szpiku kostnego. Opis przypadku

Aleksandra Krasowska-Kwiecień^{1,2}, Jolanta Goździk^{2,3},
Magdalena Woźniak², Wojciech Czogała²

¹ Department of Transplantology, Division of Clinical Immunology and Transplantation, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

² Department of Transplantation, Children's University Hospital, Krakow, Poland

³ Department of Immunology, Division of Clinical Immunology and Transplantation, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland

Correspondence: Aleksandra Krasowska-Kwiecień, MD, PhD, Department of Transplantology, Division of Clinical Immunology and Transplantation, Jagiellonian University Medical College, Wielicka 265, 30-663 Krakow, Poland, tel.: +48 126 582 011, e-mail: akrasowska@cm-uj.krakow.pl

DOI: 10.15557/JoU.2016.0021

Key words

immune deficiency,
hematopoietic stem
cell transplantation,
infection,
ultrasound imaging

Słowa kluczowe

niedobór odporności,
transplantacja
macierzystych komórek
krwiotwórczych,
zakażenie,
ultrasonografia

Abstract

Infections in immunocompromised patients after hematopoietic stem cell transplantation can have a severe and atypical course. Some opportunistic pathogens are difficult to detect in microbiological tests, and that is why treatment success depends on an accurate clinical diagnosis. This article presents a case of a 7-year-old girl with severe aplastic anemia treated with bone marrow transplantation with post-transplantation period complicated by persistent, hectic fever, with peak episodes of 39–40°C, lasting several weeks. Repeated microbiological tests failed to reveal the etiological agent, and empirical anti-infective treatment was ineffective. In the fourth week of fever, imaging showed multiple foci resembling abscesses in the patient's internal organs and, subsequently, in soft tissues. The characteristics of these changes and data concerning environmental exposure led to the clinical diagnosis of cat scratch disease (bartonellosis) with multi-organ involvement and enabled the targeted treatment to be implemented. Fever subsided and organ lesions regressed. In this case, repeated ultrasound imaging was the basic diagnostic tool that helped arrive at a correct diagnosis and implement effective treatment of this life-threatening complication after hematopoietic stem cell transplantation.

Streszczenie

Zakażenia w warunkach upośledzonej odporności po transplantacji komórek krwiotwórczych mogą mieć ciężki, nietypowy przebieg. Niektóre patogeny oportunistyczne są trudne w detekcji mikrobiologicznej i powodzenie leczenia zależy od właściwego rozpoznania klinicznego. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek 7-letniej dziewczynki z ciężką anemią aplastyczną leczoną przeszczepieniem szpiku kostnego, u której w przebiegu potransplantacyjnym przez kilka tygodni występowały uporczywe, hektyczne stany gorączkowe z epizodami szczytowymi do 39–40°C. Powtarzane badania mikrobiolo-

giczne nie wskazały czynnika etiologicznego, empiryczne leczenie przeciwwskazane było nieskuteczne. W czwartym tygodniu trwania gorączki w badaniach obrazowych wykazano obecność mnogich ognisk o obrazie ropni w narządach wewnętrznych, następnie w tkankach miękkich. Charakterystyka zmian oraz informacja o ekspozycji środowiskowej dały podstawę do klinicznego rozpoznania narządowej postaci choroby kociego pazura (bartonellozy) i wdrożenia ukierunkowanego leczenia. Uzyskano ustąpienie gorączki i ograniczenie zmian narządowych. W omówionym przypadku powtarzane badania ultrasonograficzne były podstawowym narzędziem diagnostycznym w celu właściwego rozpoznania i zastosowania skutecznego leczenia w zagrażającym życiu powikłaniu po transplantacji krwiotwórczej.

Introduction

Infection belongs to the most common complications after human stem cell transplantation (HSCT) and constitutes one of the major causes of transplantation-related mortality. Immune deficiency, which persists after HSCT for over a year, can be the cause of an atypical and sometimes abrupt course of infectious diseases, characterized by rapid multi-organ spread of pathogens and their resistance to treatment. Severe infections at later stages after transplantation (100 days after HSCT) are observed in 40–80% of patients⁽¹⁾. Infections caused by atypical intracellular opportunistic bacteria (including *Listeria spp.*, *Nocardia spp.* or *Bartonella spp.*), which are usually responsible for late post-transplantation infections, pose a diagnostic challenge. Since their culture is difficult, the results are usually negative. Serological tests are not suitable due to insufficient antibody production, and molecular assays are of limited sensitivity which additionally decreases with the duration of infection⁽²⁾. Treatment is therefore often based only on the clinical diagnosis⁽³⁾. This article presents the crucial role of ultrasound imaging in the establishment of a clinical diagnosis of bartonellosis (i.e. cat scratch disease) and implementation of effective therapy in a patient after allogenic HSCT with severe atypical infection involving multiple organs.

Case presentation

A seven-year-old girl received HSCT from an unrelated donor due to severe aplastic anemia. The post-transplantation period was uneventful with normal return of hematopoietic activity. After five months, during which the patient received immunosuppressive therapy, she was admitted to hospital due to fever with no other significant signs. The C-reactive protein (CRP) level was 65 mg/l. Multiple bacterial cultures, microbiological and parasitological tests as well as molecular tests for infections with pneumotrophic viruses, cytomegalovirus or Epstein-Barr virus were negative. Imaging examinations of the chest, abdomen and paranasal sinuses (US, CT, MRI) revealed no changes. Empirical broad-spectrum antibiotic therapy, which was modified several times, and anti-fungal treatment were ineffective. Hectic fever with 3–4 peak episodes up to 39–40°C daily persisted for 4 weeks and CRP reached 195 mg/l. Repeated microbiological and molecular tests extended to detect atypical pathogens were still negative.

Wstęp

Zakażenia są jednym z najczęstszych powikłań po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (*human stem cell transplantation*, HSCT) i stanowią jedną z najważniejszych przyczyn śmiertelności związanej z procedurą transplantacji. Niedobór odporności, utrzymujący się zwykle ponad rok po HSCT, jest przyczyną nietypowego, często gwałtownego przebiegu chorób infekcyjnych, cechujących się szybkim wielonarządowym rozsiewem patogenów i opornością na leczenie. Ciężkie infekcje w późnym okresie po transplantacji (po upływie 100 dni po HSCT) występują u 40–80% chorych⁽¹⁾. Problem diagnostyczny stanowią zakażenia atypowymi wewnątrzkomórkowymi bakteriami oportunistycznymi (m.in. *Listeria spp.*, *Nocardia spp.* lub *Bartonella spp.*), które zwykle powodują zakażenia w późnym okresie po przeszczepieniu. Ze względu na trudność hodowli wyniki standardowych posiewów są zazwyczaj ujemne. Diagnostyka serologiczna nie ma zastosowania z powodu niewydolnej produkcji przeciwciał, a oznaczenia molekularne mają ograniczoną czułość, która dodatkowo obniża się z czasem trwania choroby⁽²⁾. Leczenie często musi się opierać jedynie na rozpoznaniu klinicznym⁽³⁾. Przedstawiamy kluczową rolę diagnostyki ultrasonograficznej w ustaleniu klinicznego rozpoznania bartonellozy (tzw. choroby kociego pazura) i wdrożeniu skutecznego leczenia u pacjentki po allogenicznym HSCT z ciężkim, wielonarządowym zakażeniem atypowym.

Opis przypadku

Siedmioletnia dziewczynka została poddana HSCT od dawcy niespokrewnionego z powodu ciężkiej anemii aplastycznej. Przebieg okołotransplantacyjny był niepowikłany, z prawidłowym odtworzeniem czynności krwiotwórczej. Po upływie pięciu miesięcy, podczas których stale otrzymywała leczenie immunosupresyjne, pacjentka została przyjęta do szpitala z powodu gorączki, bez towarzyszących innych istotnych objawów. Stężenie białka ostrej fazy (*C-reactive protein*, CRP) wynosiło 65 mg/l. Wielokrotne posiewy bakteriologiczne, testy mikologiczne i parazytologiczne, badania molekularne w kierunku zakażeń wirusami pneumotropowymi, cytomegalowirusem i wirusem Epsteina-Barr były ujemne. Badania obrazowe klatki piersiowej, jamy brzusznej, zatok obocznych nosa (USG, TK, MRI) nie wykazywały zmian. Empirycznie stosowana, kilkakrotnie modyfikowana szerokospektralna antybiotykoterapia i leczenie przeciwgrzybicze były nieskuteczne.

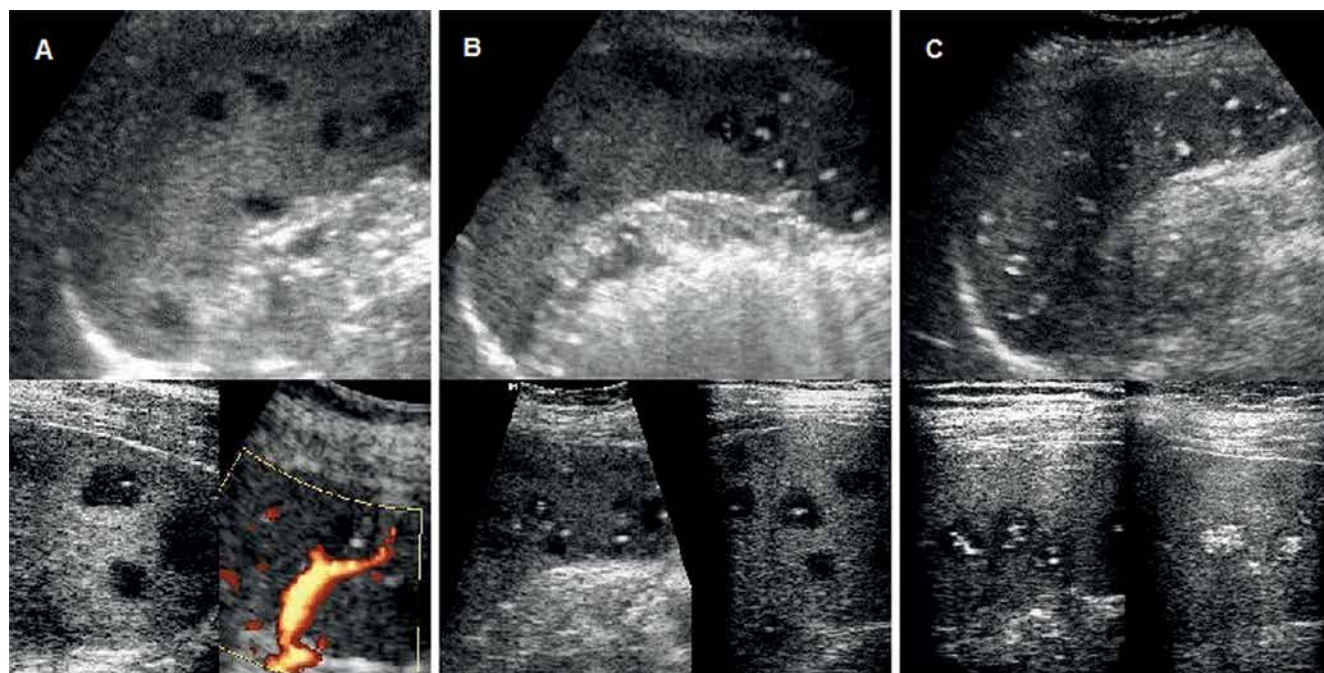


Fig. 1. *Ultrasound image of the splenic manifestation of suspected bartonellosis: A. disseminated, oval, anechoic and non-vascularized lesions 4 weeks after the onset of fever; B. more numerous lesions, most of which contain hyperechoic intrusions; some neighboring lesions fuse – 16th day of treatment; C. regression of the lesions with residual irregular calcifications – after 12 months of treatment*

Ryc. 1. *Obraz ultrasonograficzny śledzionowej manifestacji prawdopodobnej bartonellozy: A. rozsiane owalne, bezechowe, nieunaczynione zmiany w 4. tygodniu stanu gorączkowego; B. zmiany liczniejsze, większość zawiera wysokoechoiczne wtręty; niektóre sąsiadujące zmiany zlewają się – 16. tydzień terapii; C. zmiany zanikają z pozostawieniem rozsianych nieregularnych zwapnień – obraz po 12 miesiącach terapii*

In the fourth week of hospitalization, abdominal US, CT and MRI revealed multiple disseminated changes in the spleen (Fig. 1 A), liver and kidneys with morphology resembling abscesses. The lesions were round or oval, homogeneously hypoechoic/hypodense with the size from several to several dozen millimeters; they were not found to be vascularized. Subcapsular foci deformed the splenic outline. Contrast-enhanced CT revealed peripheral enhancement. US showed deformation of vessels around the foci and hyperechoic contrasting intrusions within the lesions, which grew and multiplied over time (Fig. 1 B). The patient's parents did not consent to a diagnostic biopsy. Exclusion of other infections, no response to antibacterial and antifungal treatment, information about pet exposure provided by the parents as well as a typical radiological image of the lesions led to a probable diagnosis of bartonellosis.

Long-term combined treatment was implemented: azithromycin and amikacin, followed by doxycycline and amikacin as well as ciprofloxacin and co-trimoxazole. Fever subsided, CRP was observed to normalize and the lesions within organs regressed gradually. Within the subsequent weeks, the patient developed similar painless and non-inflammatory nodules in the cervical lymph nodes, subcutaneous tissue of the arm and thyroid gland (Fig. 2 A) with no new foci in the abdominal organs. Microbiological tests of biopsies collected from the superficial lesions were negative. US revealed that lesions in the organs and soft tissues

Hektyczna gorączka z 3–4 epizodami szczytowymi do 39–40°C w ciągu doby utrzymywała się przez 4 tygodnie, stężenie CRP osiągnęło 195 mg/l. Wyniki powtarzanych badań mikrobiologicznych oraz badań molekularnych poszerzonych o spektrum patogenów atypowych były nadal negatywne.

W czwartym tygodniu hospitalizacji w badaniach USG, TK i MRI jamy brzusznej wykazano obecność mnogich rozsianych zmian o morfologii ropni w śledzionie (ryc. 1 A), wątrobie i nerkach. Zmiany były okrągłe lub owalne, jednorodnie hipoechogeniczne/hipodensyjne, miały wielkość od kilku do kilkunastu milimetrów; nie stwierdzono przepływu krwi w ich obrębie. Występujące podtorebkowo ogniska modelowały obrys śledziony. W badaniu TK po podaniu kontrastu stwierdzono brzeżne wzmocnienie zmian, w obrazach USG uwidoczniono modelowanie naczyń wokół ognisk oraz pojawianie się wysokoechoicznych, cieniujących wtrętów w ich obszarach, z czasem coraz większych i liczniejszych (ryc. 1 B). Rodzice dziewczynki nie wyrazili zgody na przeprowadzenie biopsji diagnostycznej. Wobec wykluczenia innych zakażeń oraz braku odpowiedzi na terapię przeciwbakteryjną i przeciwgrzybiczą, biorąc pod uwagę ujawniony przez rodziców kontakt ze zwierzętami domowymi oraz charakterystyczny obraz radiologiczny zmian, rozpoznano prawdopodobny przypadek bartonellozy.

Zastosowano długotrwałe leczenie skojarzone azytromycyną i amikacyną, kolejno doksycykliną i amikacyną oraz ciprofloksacyną i kotrimoksazolem. Gorączka ustąpiła, obserwo-

showed a typical evolution pattern: their size increased to 10–20 mm and sometimes they fused with one another. Hyperechoic intrusions appeared within them (Fig. 1 B, 2 B) and developed into calcifications (Fig. 1 C, 2 C). Subsequent treatment with azithromycin alternately with cotrimoxazole, which lasted for approximately a year, led to the regression of all organ and subcutaneous foci leaving multiple calcifications. After a year from the conclusion of the therapy, the girl was healthy and remained in a very good physical condition.

Discussion

Cat scratch disease, caused by *Bartonella henselae*, is typically manifested by localized skin lesions, enlarged regional lymph nodes and fever. In immunocompromised patients, the disease can have a severe, systemic course and affect internal organs, usually the liver, spleen and subcutaneous tissue. The pathogenesis of *B. henselae* infection is associated with the induction of pathological angiogenesis. The multi-focal proliferation of capillary endothelia with the formation of cavernous spaces filled with blood and necrotic tissue results in the development of multiple disseminated nodular lesions in affected organs, which is referred to as *peliosis hepatis/lienalis*. In imaging, these lesions are multiple, homogeneous and hypoechoic/hypodense, and resemble abscesses or granulomas. The detectability of *Bartonella* infection in immunocompromised patients can be significantly underestimated, which is indicated by the common occurrence of this pathogen. Antibodies against *B. henselae* are found in 81% of cats and in 19–48% of people in the general European population⁽⁴⁾.

Life-threatening multi-organ infection after hematopoietic stem cell transplantation requires rapid therapeutic intervention even when the microbiological confirmation of its etiology is not possible. A probable infection with *Bartonella* can be suspected if at least two of four criteria are met: 1) history of cat exposure; 2) detection of antibodies

wano normalizację stężenia CRP oraz powolne ograniczanie się ognisk w narządach. W kolejnych tygodniach pojawiały się jeszcze podobne zmiany o obrazie niebolesnych, niezapalnych guzków w węzłach chłonnych szyi, w tkance podskórnej ręki oraz w gruczole tarczowym (ryc. 2 A), bez nowych ognisk w narządach wewnętrznych. Badania mikrobiologiczne biopatów zmian powierzchniowych były ujemne. W obrazie ultrasonograficznym ogniska w narządach i w tkankach miękkich wykazywały charakterystyczną ewolucję: ich średnica powiększała się do 10–20 mm i niekiedy zlewały się ze sobą. W obszarze zmian pojawiały się wysokoechoгенne wtręty (ryc. 1 B, 2 B), z czasem przybierające obraz zwapnień (ryc. 1 C, 2 C). Leczenie, w kolejnych miesiącach azytromycyną naprzemiennie z kotrimoksazolem, prowadzono około roku, obserwując regresję wszystkich ognisk narządowych i podskórnych, z powstawaniem mnogich zwapnień. Po roku od zakończenia leczenia dziewczynka była zdrowa i pozostawała w bardzo dobrej kondycji fizycznej.

Omówienie

Choroba kociego pazura, spowodowana zakażeniem bakterią *Bartonella henselae*, typowo manifestuje się zlokalizowanymi zmianami skórnymi, powiększeniem regionalnych węzłów chłonnych oraz gorączką. U chorych z niedoborem odporności choroba może mieć ciężki, uogólniony przebieg z zajęciem narządów wewnętrznych, najczęściej wątroby, śledziony i tkanki podskórnej. Patogeneza zakażenia *B. henselae* wiąże się z indukcją patologicznego angiogennego tworzenia. Wieloogniskowy rozplam śródłonków włóscinek naczyń z powstawaniem jamistych przestrzeni wypełnionych krwią i tkanką martwiczą powoduje wystąpienie mnogich, rozszanych zmian guzkowych w zajętych narządach, określanych jako plamica wątrobowa lub śledzionowa (*peliosis hepatis/lienalis*). W badaniach radiologicznych zmiany te ujawniają się jako mnogie, jednorodne, hipoechoгенne/hipodensyjne ogniska o obrazie ropni lub ziarnin. Wykrywalność zakażeń *Bartonella* u chorych z upośledzoną odpornością może być istotnie zaniżo-

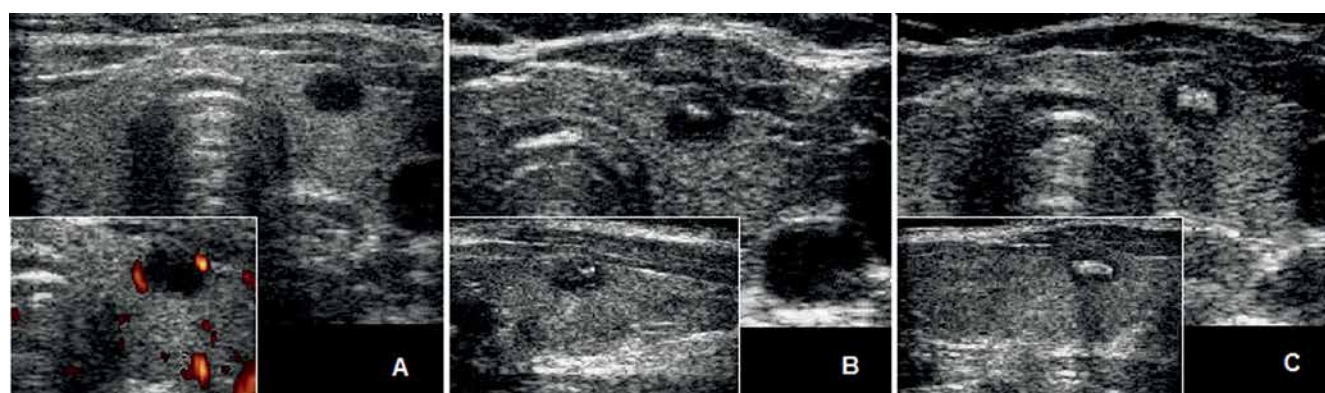


Fig. 2. Ultrasound image of thyroid involvement in the course of suspected bartonellosis: **A.** a single oval, anechoic lesion that alters the outline of the gland in the 15th week of treatment; **B.** presence of a hyperechoic intrusion in the center; no new lesions – 28th day of treatment; **C.** calcification of the lesion after 12 months of treatment

Ryc. 2. Obraz ultrasonograficzny zajęcia gruczolu tarczowego w przebiegu prawdopodobnej bartonellozy: **A.** pojedyncza owalna, bezechowa zmiana zmieniająca obrys narządu w 15. tygodniu leczenia; **B.** obecność wysokoechoгенnego wtrętu w części centralnej; nie obserwuje się nowych zmian – 28. tydzień leczenia; **C.** kalcyfikacja zmiany po 12 miesiącach terapii

against *Bartonella*; 3) presence of multiple hypoechoic/hypodense hepatic lesions in imaging; 4) granulomatous or angiomatous lesions with additional positive staining for *Bartonella*⁽⁵⁾. A certain diagnosis requires isolation of *Bartonella* from cultures or detection of its genetic material. Psarros et al.⁽⁶⁾ have collected data about 29 cases of bartonellosis in solid organ transplant recipients. These patients presented disseminated organ lesions with similar features to those observed in our patient. *B. henselae* infection was confirmed in only 13 cases. In the remaining 16 patients, the diagnosis was based on the clinical picture. Rostad et al.⁽⁷⁾ have reported the presence of the same ultrasound image of hepatic or splenic involvement in bartonellosis in 24 organ transplant recipients. Moreover, other authors have also presented a similar manifestation of multi-organ bartonellosis^(8–10).

We have not found comparable descriptions of hepatic and splenic imaging that could be observed in the course of other bacterial or parasitic infections. Such lesions could be present in candidiasis, which was unlikely in our patient considering the progression of the disease despite intensive anti-fungal therapy, negative microbiological tests and effective treatment targeted to atypical bacteria.

Conclusions

Since it is difficult to conduct microbiological tests in the course of infections caused by atypical pathogens in immunocompromised patients, repeated ultrasound examinations are useful in the diagnostic process of infective changes in organs. In the case presented above, a clinical diagnosis of bartonellosis was established on the basis of an ultrasound image, which enabled effective therapy.

Conflict of interests

The authors report no conflict of interests.

na, na co wskazuje powszechne występowanie tego patogenu. Przeciwciała przeciwko *B. henselae* stwierdzane są u 81% kotów, natomiast u ludzi wykrywa się je w 19–48% populacji ogólnej w Europie⁽⁴⁾.

Zagrażające życiu zakażenie narządowe po transplantacji krwiotwórczej wymaga szybkiej interwencji terapeutycznej, nawet jeżeli potwierdzenie mikrobiologiczne etiologii infekcji nie jest możliwe. Istnienie prawdopodobnego zakażenia *Bartonella* można przyjąć, jeżeli występują przynajmniej dwa z czterech kryteriów: 1) kontakt z kotem w wywiadzie; 2) stwierdzenie przeciwciał przeciwko *Bartonella*; 3) wykazanie badaniem obrazowym obecności mnogich hipoechogennych/hipodensyjnych zmian w wątrobie; 4) występowanie zmian ziarniniakowych albo zmian typu naczyńniakowatego z dodatnim barwieniem w kierunku bakterii *Bartonella*⁽⁵⁾. Rozpoznanie pewne wymaga wykazania obecności *Bartonella* w hodowli lub wykrycia materiału genetycznego tej bakterii. Psarros i wsp.⁽⁶⁾ zebrali informacje o 29 przypadkach bartonellozy po przeszczepieniach narządów litych; u tych chorych występowały rozsiane zmiany narządowe o podobnej charakterystyce jak u naszej pacjentki. Zakażenie *B. henselae* potwierdzono jedynie u 13 chorych, u pozostałych 16 rozpoznanie bartonellozy ustalono na podstawie obrazu klinicznego. Rostad i wsp.⁽⁷⁾ pokazali taki sam obraz ultrasonograficzny zajęcia wątroby lub śledziony w przebiegu bartonellozy u 24 pacjentów po transplantacjach narządowych. Podobne manifestacje bartonellozy narządowej były prezentowane także przez innych autorów^(8–10).

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleźliśmy porównywalnych opisów obrazowania wątroby i śledziony, które występowałyby w innych zakażeniach bakteryjnych lub pasożytniczych. Zmiany takie mogłyby występować w kandydozie, co u naszej chorej uznaliśmy za mało prawdopodobne wobec rozwoju choroby podczas intensywnego leczenia przeciwgrzybiczego, ujemnych testów mikologicznych oraz skutecznego leczenia ukierunkowanego na bakterie atypowe.

Wnioski

Wobec trudności w diagnostyce mikrobiologicznej zakażeń patogenami atypowymi u pacjentów z upośledzoną odpornością powtarzane badanie ultrasonograficzne jest przydatnym narzędziem w diagnostyce infekcyjnych zmian narządowych. U prezentowanej pacjentki kliniczne rozpoznanie bartonellozy ustalono na podstawie charakterystycznego obrazu ultrasonograficznego, co pozwoliło na przeprowadzenie skutecznej terapii.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnego konfliktu interesów.

References / Piśmiennictwo

1. Corre E, Carmagnat M, Busson M, de Latour RP, Robin M, Ribaud P *et al.*: Long-term immune deficiency after allogeneic stem cell transplantation: B-cell deficiency is associated with late infections. *Haematologica* 2010; 95: 1025–1029.
2. Ridder GJ, Boedeker CC, Technau-Ihling K, Grunow R, Sander A: Role of cat-scratch disease in lymphadenopathy in the head and neck. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 643–649.
3. Harsch IA, Schahin SP, Schmelzer A, Hahn EG, Konturek PC: Cat-scratch disease in an immunocompromised host. *Med Sci Monit* 2002; 8: CS26–CS29.
4. Velho PE, Cintra ML, Uthida-Tanaka AM, de Moraes AM, Mariotto A: What do we (not) know about the human bartonellosis? *Braz J Infect Dis* 2003; 7: 1–6.
5. Margileth AM: Recent advances in diagnosis and treatment of cat scratch disease. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2: 141–146.
6. Psarros G, Riddell J 4th, Gandhi T, Kauffman CA, Cinti SK: *Bartonella henselae* infections in solid organ transplant recipients. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 111–121.
7. Rostad CA, McElroy AK, Hilinski JA, Thompson MP, Drew CP, Denison AM *et al.*: *Bartonella henselae*-mediated disease in solid organ transplant recipients: two pediatric cases and a literature review. *Transpl Infect Dis* 2012; 14: E71–E81.
8. Kahr A, Kerbl R, Gschwandtner K, Heinzl B, Lackner H, Schwingner W *et al.*: Visceral manifestation of cat scratch disease in children. A consequence of altered immunological state? *Infection* 2000; 28: 116–118.
9. Rohr A, Saettele MR, Patel SA, Lawrence CA, Lowe LH: Spectrum of radiological manifestations of paediatric cat-scratch disease. *Pediatr Radiol* 2012; 42: 1380–1384.
10. Vukelić D, Benić B, Božinović D, Vuković B, Daković-Rode O, Čulig Z *et al.*: An unusual outcome in a child with hepatosplenic cat-scratch disease. *Wien Klin Wochenschr* 2006; 118: 615–618.